

TUMOR CARCINOIDE BRONQUIAL

G. GOMEZ*, G. ESTRADA*, C. LEON*, C. RODRIGUEZ** y F. ALAMEDA**

Unidad de Cirugía Tóracica* y Servicio Anatomía Patológica**. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Con motivo de presentar la casuística de los TC (tumor carcinoide) recopilados por los autores, se efectúa una revisión del tema, recordando su potencial de malignidad, su forma de presentación clínica y radiológica, sus características anatómo-patológicas, histoquímicas y hormonales y su visión bajo el microscopio electrónico. Se destaca la ocasional dificultad para efectuar el diagnóstico diferencial con el carcinoma indiferenciado de célula pequeña y los problemas terapéutico-pronóstico que comporta. Se hace énfasis en el tratamiento quirúrgico de estos tumores con una resección reglada lo más económica posible como tratamiento de elección, la larga supervivencia de los mismos después de la intervención y el acompañamiento ocasional de diversos síndromes hormonales, entre los que destaca el síndrome carcinoide.

Arch Bronconeumol 1985; 21:217-224

Introducción

Con el término tumor carcinoide bronquial (TC) se designa un grupo de tumoraciones broncopulmonares primarias, de características histológicas y evolutivas bien establecidas¹⁻⁵ y que difieren del carcinoma broncogénico en su lento crecimiento, bajo potencial de malignidad y largo período de supervivencia⁶⁻¹⁷. El término tumor carcinoide (TC) fue introducido por Obendorfer en 1907⁸ (citado en 5 y 18), para designar al tumor que semeja histológicamente al carcinoma indiferenciado intestinal, pero con mejor evolución. Hampel¹¹ en 1937, separa el tumor adenoide quístico del TC; Hengelbreth-Holm (citado en 18) en 1944, separa el TC del TC atípico; y Von-Albertini (citado en 25) muestra la diferencia entre el TC atípico y el carcinoma indiferenciado tipo *oat-cell*. Mientras tanto Pearson et al¹⁹ reportan series con metástasis y se empieza a reconocer su potencial maligno.

Los TC suponen del 1-5 % de todos los tumores primarios broncopulmonares el adulto^{1,2,7-10,12,20}, y aparecen en igual proporción en hombres que en mujeres. A pesar de su baja incidencia se trata de una neoplasia importante por su potencial reseccabilidad y curación, aunque el pronóstico varía según su localización, central o periférica, y según sea un TC o un TC atípico^{7,9,11}.

Recibido el 15-2-1985 y aceptado el 11-5-1985.

Carcinoid bronchial tumors

The casuistics on carcinoid bronchial tumors (CBT) compiled by the authors prompted a review of the subject with emphasis on the malignancy, clinical and radiographic presentation, anatomopathological, histochemical and hormonal characteristics and electron microscopic findings. The difficulties for differential diagnosis with undifferentiated small cell carcinoma and the therapeutic and prognostic problems are discussed. The treatment of choice is considered to be surgical resection of the tumor and the long survival time following intervention as well as the occasional accompanying hormonal disturbances such as carcinoid syndrome are underlined.

Material y método

Para este estudio, se han revisado todos los TC diagnosticados en el hospital durante los años 1977 a 1982, ambos inclusive. Suman un total de 13 casos y todos ellos fueron estudiados clínica, analítica y radiológicamente (figs. 1, 2, 3 y 4). A todos se les practicó broncoscopia. Todos ellos fueron intervenidos mediante toracotomía y una vez reseccados, todos fueron estudiados en el Servicio de Anatomía Patológica. En todos ellos se practicaron tinciones de PAS. En los PAS positivos, tinciones de hierro, diaminas y azul alcian para determinar la calidad de las mucinas. Asimismo, se practicaron diversas tinciones (Fontana-Masson, Grimelius y PAP, según Sternberguer²¹, para la

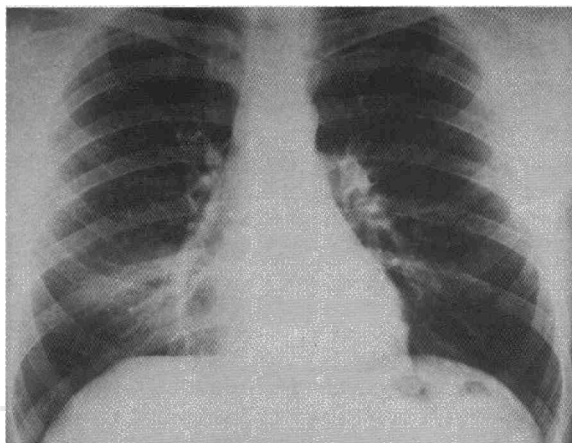


Fig. 1. Rx tórax A.P., paciente n.º 10.

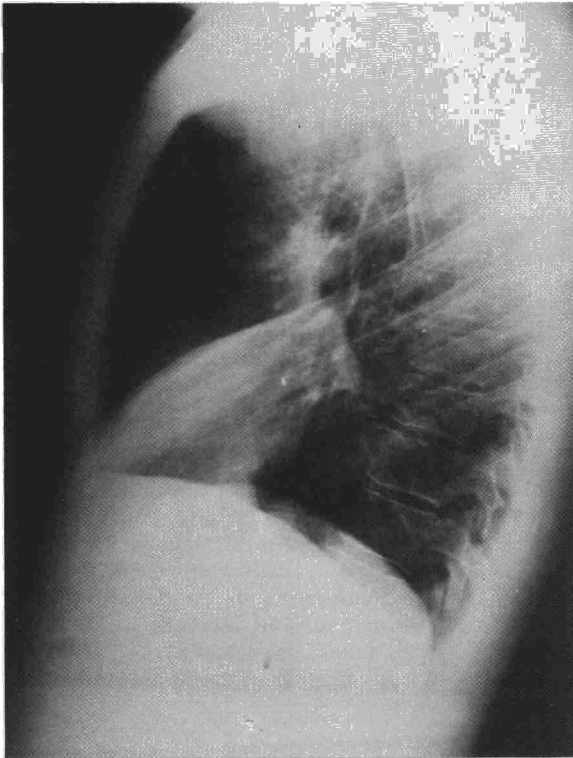
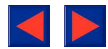


Fig. 2. Rx tórax lateral izquierdo, paciente n.º 10.

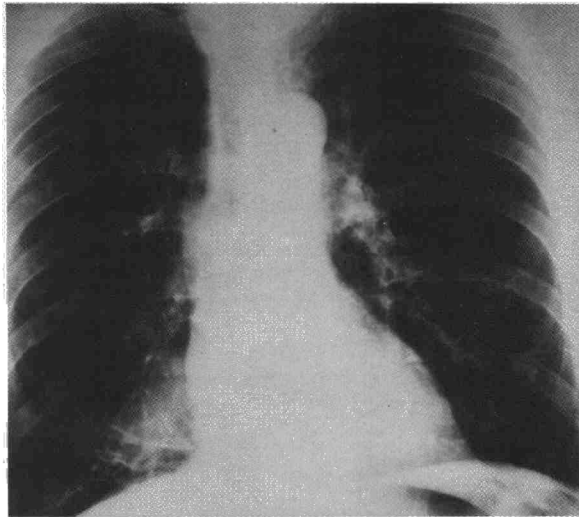


Fig. 3. Rx tórax P.A., paciente n.º 12.

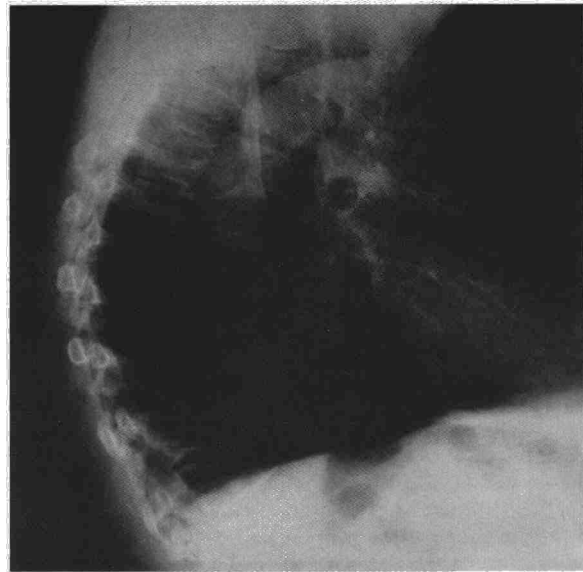


Fig. 4. Rx tórax lateral izquierdo, paciente n.º 12.

investigación de la presencia de las siguientes hormonas inmunorreactivas: ACTH, insulina, glucagon, STH, calcitonina, gastrina y HCG. Todos ellos han sido controlados periódicamente desde la intervención hasta la actualidad.

Resultados

La edad de los pacientes en el momento del diagnóstico, oscila entre los 20 y los 68 años, con promedio de 44 años, de los cuales ocho eran mujeres y cinco hombres. La localización del tumor era

central en ocho casos y periférica en cinco. Los tumores centrales aparecían como una imagen hiliar o atelectasia y los periféricos como nódulos pulmonares (tabla I).

La mayoría de los enfermos no presentaban antecedentes familiares de interés directamente ligados a su enfermedad, salvo una paciente cuyas familiares femeninas presentaban clínica compatible con adenomatosis endocrina múltiple tipo II (MEA-II). Uno de los pacientes varones tenía una hermana portadora de bronquiectasias invalidantes. Dentro de los antecedentes personales, 4 enfermos presentaban clínica digestiva compatible con úlcus duodenal. Los 5 varones eran fumadores y de las ocho mujeres, cuatro eran no fumadoras y no consta en las otras 4.

En la historia clínica, aparecían datos que permitían sospechar la enfermedad con una antigüedad que oscilaba entre los 9 meses y los 22 años en ocho casos (tabla II); en el resto, la primera manifestación clínica fue la que llevó al estudio diagnóstico. Los motivos de consulta quedan reflejados en la tabla III. La radiología en el momento del ingreso en nuestro centro, mostraba los patrones radiológicos establecidos en la tabla I. A todos ellos se les practicó analítica en sangre, radiografía de tórax y broncoscopia rígida y/o fibrobroncoscopia con biopsia, citología y/o punción transtorácica, obteniendo los diagnósticos especificados en la tabla IV. Una vez diagnosticados o con diagnóstico de presunción, todos los pacientes fueron intervenidos mediante toracotomía (tabla V). El postoperatorio inmediato fue correcto en 9 de ellos, con una estancia media de 11,7 días: dos enfermos alargaron su estancia hasta los 24 días por fugas aéreas prolongadas, y dos fueron éxitus en las primeras 72 horas (1 por fibrilación; 1 coma).



TABLA I
Localización e imagen radiológica

Atelectasia	Hemitórax derecho	Hemitórax izquierdo
Completa	2	0
Lóbulo superior	2	0
Lóbulo medio	2	0
Lóbulo medio/inferior	1	0
Lóbulo inf./lingula	0	1
Total	7	1
Nódulos		
Lóbulo medio	3	0
Lóbulo inferior	2	0
Total	5	0

TABLA II
Antigüedad de la sintomatología clínica en 8 casos

6 años: Crisis tusígenas de repetición
20 años: Imagen radiológica
3 años: Hemoptisis de repetición
2 años: Atelectasia lob. medio
2 años: Rx con imagen hilar
9 meses: Cuadros febriles de repetición
15 años: Cuadros neumónicos homolaterales repetidos
22 años: Cuadros febriles repetidos

Se ha seguido la evolución de los 11 pacientes restantes hasta diciembre de 1983, lo que representa un período de 1 a 6 años. Durante el mismo, una paciente desarrolló síndrome MEA tipo II. Un enfermo falleció al año por causas no relacionadas con su intervención y otro desarrolló a los tres años un síndrome carcinoide con metástasis hepáticas masivas, comprobadas mediante laparotomía. El resto de los pacientes se encontraban asintomáticos y libres de enfermedad (tabla VI). El Servicio de Anatomía Patológica revisó todos los casos quirúrgicos practicando un examen macroscópico del tumor que mostraba un diámetro entre 1 y 6 cm, con media de 4 cm; nueve casos presentaban infiltración a estructuras vecinas y cuatro eran polipoides y endoluminales. El diagnóstico definitivo aparece en la tabla VI y lo hemos correlacionado en la misma tabla con la evolución.

Las tinciones de PAS fueron positivas en cuatro casos y negativas en nueve. Las tinciones de mucinas revelaron en aquellos cuatro casos la presencia de sialomucinas y sulfomucinas. Las tinciones para gránulos cromafines fueron positivas en nueve casos; siete casos con gránulos argirófilos y un caso con gránulos argentafines. Sólo un caso mostraba ambos tipos de gránulos.

Cinco casos fueron positivos para hormonas; de ellos cuatro para una y otro para dos hormonas. La hormona más frecuente fue la ACTH, seguida de HCG y STH. Ninguno de los cinco casos estudiados producía calcitonina, glucagon o insulina.

De los tumores hormonopositivos, ninguno tenía clínica relacionable con la producción hormonal. No hallamos relación entre la presencia de mucinas y cromafinidad con la producción de hormonas.

Discusión

Los TC centrales crecen en los bronquios principales en el 70-90 % de los casos^{7,9,13} y más raramente en la tráquea (a excepción de la carina e inicio de ambos bronquios)²². A veces son enteramente endobronquiales, pero incluso los más superficiales están firmemente adheridos al cartilago^{7,9}; en algunos casos el tumor es mitad intra y mitad extra luminal (denominados tumores «en botón de camisa»)^{9,10,13}. Pero en la mayoría de los casos el componente endobronquial es una pequeña parte del tumor y forman el denominado «tumor en iceberg»^{7,9,10,15,17,20,22}. En nuestra serie, todos los TC centrales aparecían en bronquios principales.

Generalmente el epitelio está conservado, sin embargo, con el crecimiento, las infecciones o las biopsias puede llegar a ulcerarse^{7,8,20}. Esta podría ser la razón de que usualmente no existan células

TABLA III
Motivo de consulta

Cuadro febril persistente	4 mujeres	2 varones
Hemoptisis		1 varón
Dolor torácico	1 mujer	
Neumonías de repetición	1 mujer	1 varón
Hallazgo radiológico	1 mujer	1 varón
Tos persistente	1 mujer	

TABLA IV
Diagnóstico

	Biopsia	BAS	Punción torácica
Oat-cell/carcinoide	2	0	0
Oat-cell/carcinoma	1	1	0
Tumor carcinoide	6	0	0
Ca. indiferenciado	0	0	1
Negativa	3	0	0

TABLA V
Procedimiento quirúrgico

	Varones	Mujeres
Neumonectomía derecha	—	3
Neumonectomía izquierda	—	1
Lobectomía superior derecha	2	1
Lobectomía media	2	—
Lobectomía inferior derecha	1	1
Bilobectomía inf./media	—	1
Segmentectomía 6 derecha	—	1



TABLA VI

Diag. histol. def.	Infiltración	Adenopatías	Sección bronquial	Evolución
TC mod. diferenc.	Parénquima	Negativas	Negativo	6 años bien
TC	Bronquial	Negativas	Infil.	MEA 5 años bien
TC maligno	Parénq./vasc.	Negativas	Negativo	S. carcinoide 1 año bien
TC	Bronquial	Negativas	Negativo	1 año exitus
TC	Negativa	Negativas	Negativo	Exitus
TC	Parénq./bronq.	Negativas	Negativo	Bien/1983
TC	Parénquima	Negativas	Negativo	Bien/1983
TC atípico	Negativa	Negativas	Negativo	Exitus
TC	Bronq./parénq.	Negativas	Negativo	Bien/1983
TC	Negativa	Negativas	Negativo	Bien/1983
TC	Parénquima	Negativas	Negativo	Bien/1983
TC	Bronquial	Negativas	Negativo	Bien/1983
TC	Negativa	Negativas	Negativo	Bien/1983

tumorales en el esputo o el BAS². Ackerman⁷, presenta sólo dos enfermos con BAS positivo (en lesiones ulceradas) en toda su estadística. La biopsia es positiva en el 70-80 % de los casos según las series^{2,10,16,23}, mientras que en nuestro centro la positividad de la biopsia fue 46 % y la de la citología del BAS o esputo fue siempre negativa para TC (tabla IV). Estos tumores crecen lentamente, pero pueden llegar hasta la pleura visceral², frecuentemente infiltran y destruyen el cartílago e invaden el tejido pulmonar circundante. A la sección, el tumor es extremadamente vascularizado, de color grisáceo-amarillento con septos fibrosos^{9,10,12}. La abundante vascularización es la causante de las hemoptisis graves acaecidas espontáneamente o durante las endoscopias. La broncoscopia establece la presencia de una tumoración endoluminal de color rojo («tumor en cereza»), recubierta por una mucosa intacta, visión que puede ser diagnóstica. La práctica de la biopsia conlleva el riesgo de hemorragias importantes por lo que algunos autores la desaconsejan^{5,9,18,24-26}; sin embargo, en nuestra experiencia, creemos que tomando precauciones antes de practicar la toma de biopsia, ésta se puede realizar sin excesiva morbilidad. En nuestra serie no existió ninguna complicación grave, que nos hiciera desistir de seguir practicando biopsias. Quizá cuando la exploración se realiza en un centro alejado de una unidad de cirugía torácica, es mejor abstenerse de tomar biopsias.

Los TC de localización periférica aparecen como masas intrapulmonares, generalmente bien delimitadas (aunque a veces aparecen como imágenes infiltrativas y sin relación aparente con el bronquio) y en ocasiones de localización subpleural. Su tamaño oscila entre 1,5 y 2,5 cm de diámetro y suponen del 10 a 15 % de todos los casos¹³. En nuestra serie, hubo cinco casos (38 %) que representaron un tamaño algo mayor (2-3 cm).

Cuando el tumor invade el cartílago, cosa que como hemos visto en nuestra serie ocurre frecuentemente, fragmentos de éste pueden calcificarse y aparecer islotes de tejido cartilaginoso y óseo en el

tumor, pero sin formar parte intrínseca del mismo^{7,13}. Ocasionalmente se observan células de citoplasma amplio, bien delimitado, eosinófilo y granuloso, de morfología oncocitaria y disperso en islotes; esta variedad ha sido denominada carcinoide oncocítico^{7,13,27}. Los tumores periféricos tienen una histología distinta^{7,24}, sus células son menos uniformes que las del tipo central, pueden ser fusiformes u ovales, generalmente pequeñas, de núcleo también oval y con citoplasma visible, aunque no bien delimitado y con mitosis raras. Sin embargo, no se observa una neta atipia^{7,9,13,24,28}. A veces son múltiples, afectando a un lóbulo o varios, de uno o ambos pulmones^{13,30} aunque no queda claro que no sean metástasis. Otras veces son multifocales y se denominan «tumorlets». Para que estas pequeñas masas que se encuentran frecuentemente durante las intervenciones o necropsias en zonas cicatriciales, fibrosas y bronquiectásicas puedan denominarse TC multifocales, debe demostrarse la existencia de gránulos neurosecretorios con argirofilia positiva^{7,13,24,28,29}. En algunos, que sí cumplen esta condición, se ha descrito la aparición de hormonas secretoras con síndrome endocrino acompañante, especialmente el síndrome de Cushing³¹.

El concepto de tumor carcinoide atípico aparece por primera vez en 1944 cuando Hengelbreth-Holm, describe dos casos de TC con notables variaciones en el número y tipo de células tumorales²⁵. Se distinguen por su mayor frecuencia de mitosis, a veces numerosas, variando las mismas según las áreas del tumor^{7,9,12,24,25,28}. Macroscópicamente son similares salvo un tamaño medio superior a los típicos (2,2 a 4 cm de diámetro), pudiendo aparecer tanto en localización central como periférica en una proporción similar. Constituyen el 10-12 % de todos los TC en edades algo mayores^{13,25,28} y su principal característica es la mayor agresividad, ya que presenta metástasis en el 66 % de los casos y una supervivencia media a los 5 años del 57 %^{25,28}.

El estudio hecho por Arrigoni (1975) en la Clíni-



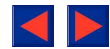
ca Mayo, tiene el mérito de establecer unos criterios diagnósticos que permiten identificar y separar este grupo de tumores^{13,25}, lo que explicaría la supervivencia más baja de las primeras series (citadas en 13) y que deberían ser una mezcla de tumores típicos y atípicos. Para este autor, el TC atípico debe considerarse como una forma tumoral bastante definida y que los patólogos deben incorporar a sus categorías diagnósticas; sin embargo, es preciso reconocer, que en casos en los cuales junto a las mitosis exista un patrón desorganizado y con atipias puede simular la variedad poligonal del carcinoma indiferenciado de célula pequeña^{13,25,30}, haciendo que la distinción entre ambos, usualmente fácil, pueda mostrar importantes dificultades, sobre todo si el material remitido es una biopsia bronquial, escasa y no muy bien conservada; esto puede dar lugar a errores importantes de diagnóstico y terapéuticos^{13,30}. Para otros autores, el TC típico y/o atípico que presente metástasis hiliares, debe ser llamado TC maligno^{3,12}. En nuestra serie, sólo existió un caso de TC atípico (7,6 %) con ganglios hiliares afectos y que desarrolló a los 3 años un síndrome carcinoide con metástasis hepáticas masivas. Para De Caro³⁰, existe un espectro progresivo de malignidad que oscila desde los TC típicos hasta el *oat-cell*. En su estudio sobre la densidad óptica del ADN nuclear, ésta oscila entre el 1,15 del TC típico, 1,27 del TC atípico y el 1,94, del *oat-cell*. Este autor describe un paciente que presentaba un TC típico y que falleció a los 17 años por un *oat-cell*. Penfield-Faber en la discusión del trabajo de De Caro³⁰ basándose en la microscopía electrónica y los análisis inmunológicos, propone la clasificación de: TC típico, carcinoma neuroendocrino bien diferenciado, carcinoma intermedio y carcinoma *oat-cell*, en los cuales el TC atípico sería el equivalente al carcinoma neuroendocrino bien diferenciado.

Aproximadamente, el 80 % de los TC pulmonares son positivos para las reacciones de argirofilia/argentaafinidad²⁸, y bajo el microscopio electrónico, los gránulos argentaafines parecen diferenciarse de los argirofilos por la presencia de 5 TH y 5 HTP en su interior^{32,33}. Los gránulos neurosecretores que aparecen bajo el microscopio electrónico y las reacciones histoquímicas descritas, implican para la mayoría de los autores, su procedencia de la células de Kultschinsky, presentes en la mucosa bronquial. Estas células pertenecen al amplio sistema bautizado por Pearse (citado en 18), como sistema APUD. Los tumores de células del sistema APUD, a menudo son funcionantes ocasionando síndromes clínicos por hiperproducción hormonal (ACTH, STH, carcinoide, insulina, etc.) incluyendo ambos tipos de MEA^{2,3,7,13,18,24}. También en este aspecto los TC son similares al tipo *oat-cell*, el cual también contiene gránulos secretores y presentan con frecuencia síndromes paraneoplásicos hormonales^{7,9,13,24,28-31,33-35}.

En los tumores de nuestro estudio, sólo el 38 % producían hormonas (5 casos). De éstos, sólo uno producía más de una hormona y el resto una solamente. La más frecuente fue la ACTH como suele ser habitual³⁶⁻⁴⁰. La ausencia del síndrome clínico de Cushing en estos casos, suponiendo que la sustancia que histológicamente demostramos sea una hormona idéntica a la fisiológica, se puede explicar por el tiempo que debe transcurrir entre la obtención de unos niveles altos de hormona y el desarrollo de síntomas clínicos⁴¹. El resto de las hormonas halladas fueron HCG, STH y gastrina. También se han descrito TC bronquiales productores de insulina y STH-RF⁴¹. El hecho de que no exista sintomatología clínica en estos casos, puede explicarse bien porque el producto que histológicamente estamos demostrando sólo sea una cadena polipeptídica antigénicamente pero no hormonalmente activa, o bien porque existe un trastorno en la secreción de la hormona por parte de la célula neoplásica⁴².

Uno de los puntos importantes en este tipo de tumor es su clínica; los centrales frecuentemente son asintomáticos durante tiempo y sólo detectables radiológicamente como masa pulmonar y/o atelectasia posteriormente. Como expresión clínica del crecimiento en el interior de los bronquios pueden aparecer la tos irritativa, estridor, disnea, neumonitis de repetición distal a la oclusión y hemoptisis. En nuestra serie el motivo principal fue el cuadro febril persistente y el hallazgo radiológico (tablas II y III). En algunas ocasiones, el diagnóstico se hace por sus metástasis y en un mínimo número de casos, por presentar el síndrome carcinoide^{1,2,5,7,8,13,20,22,25}. Los tumores periféricos son casi siempre asintomáticos y su diagnóstico se hace por el hallazgo de un nódulo pulmonar solitario¹³ o por la aparición de clínica hormonal y nódulo pulmonar.

Dado su lento crecimiento, existe un lapso de tiempo entre el inicio de los síntomas y su diagnóstico, clásicamente muy largo, que oscila entre los 52-62 meses^{5,8}, con un tiempo máximo de 30 años^{1,5}; el tiempo promedio de las diversas series es de 12 a 19 meses. En nuestra serie el tiempo promedio fue de 23 meses (tabla II). En cuanto a la distribución dentro del árbol bronquial, existe un predominio del hemitórax derecho y dentro de él la zona más afectada es el lóbulo inferior, seguido del lóbulo medio^{1,2,5,8,11,23}. Incidiendo en esta mayor frecuencia, todos nuestros pacientes salvo una, presentaba su patología a la derecha. Mucho más rara es la existencia de TC bilaterales primarios^{30,43}. El diagnóstico está, pues, sugerido por los síntomas, sospechado por las imágenes radiológicas y establecido por la descripción de la broncoscopia y la biopsia^{1,7,10}. La radiología puede mostrar una masa central (no existe criterio radiológico para distinguir los TC típicos de los atípicos centrales). A escopia se puede observar el trapping de un lóbulo o



de un pulmón y debido a la hipoxia que produce se han descrito cuadros clínicos de pulmón claro unilateral producidos por TC^{44,45}. Los TC son extremadamente raros en niños, y generalmente sólo se han descrito en la forma metastásica⁴⁶, aunque, al revisar las series, hemos visto algún caso de TC pulmonar primario en niños. La más alta incidencia se da entre los 20-50 años. En nuestra serie, la edad promedio era de 43,6 años en los hombres con un máximo de 64 y un mínimo de 29. En las mujeres era de 45 años con un máximo de 68 y un mínimo de 20. En nuestra serie no existe una clara relación con el hábito tabáquico, igual que ocurre en el resto de la literatura⁸.

Por su baja agresividad y baja incidencia metastásica, en estos tumores está indicada la resección radical conservadora^{1,2,11,15,22,25}. Un grupo pequeño de ellos (10 %), especialmente las lesiones sesiles pequeñas o pediculadas, pueden ser resecaos localmente mediante broncotomía y reconstrucción del árbol traqueobronquial por procedimientos broncoplasticos^{2,22,47}. Cuando existe evidencia de extensión tumoral al parénquima o una supuración distal irreversible, está indicada la resección pulmonar tan extensa como sea necesario, con limpieza ganglionar, si precisa^{1,2,5-8,22,25,26,46-50}, en ambos tipos de TC. Dados los buenos resultados de esta cirugía, lentamente se han abandonado otras técnicas quirúrgicas como la resección endoscópica^{2,51,52} por su mayor morbilidad, la implantación endobronquial de radium, o la radioterapia^{2,52}. Siguiendo la idea de practicar resecciones lo más económicas posibles puesto que los márgenes de seguridad en la resección no deben ser tan amplios como en el carcinoma broncogénico, hemos practicado cuatro neumonectomías, ocho lobectomías y una segmentectomía derecha (tabla V). En las series quirúrgicas, la mortalidad operatoria oscila entre el 4 y el 10 %^{5,46,50}, mientras que la nuestra es superior (15 %) por factores ajenos al tumor en sí.

El otro aspecto importante de estos tumores es la evolución; la mayoría de los TC permanecen limitados al estadio de enfermedad local. Sólo el 20-30 % presentan metástasis locales, 10-15 % regionales y del 0,5-1 % hematógenas a distancia en hígado, bazo, suprarrenales, cerebro, hueso (líticas y blásticas), pleura, pared torácica o abdominal y mediastino^{2,8,11,24,28,53}. Como otras localizaciones raras se han descrito encías, coroides, iris y miocardio^{7,13,54}. La larga supervivencia con metástasis ganglionares regionales, hasta de 15 años²⁴, justifica la actitud quirúrgica de reseca las metástasis linfáticas o hepáticas. Sin embargo, la aparición de metástasis a distancia ensombrece el pronóstico^{13,24}. Más específicamente, las cifras de supervivencia global en los TC típicos es del 82-87 %; como enfermedad local es del 96 % y con ganglios hiliares del 71 %^{1,3,5,7-9,15,24,26,30}. A los 10 años la supervivencia es del 70-90 %^{1,5,24,47} y a los 20 años es del 50 %^{1,11,26,54}. De los 13 pacientes, 11

no mostraban ganglios afectos, uno realizó posteriormente metástasis y otro lleva dos años sin signos de extensión de su enfermedad.

La evolución natural del tumor sin tratamiento da una supervivencia a los 5 años del 70 % y a los 10 del 65 %. Tood²⁶, presenta dos enfermos intervenidos de lobectomía con superficie de sección bronquial afecto y ambos, a los 20 años están vivos. En nuestra casuística existe un paciente con superficie de sección bronquial afecto que a los 5 años no muestra crecimiento tumoral. Para De Caro³⁰, el TC típico y el atípico en fase local tienen la misma evolución, pero los TC atípicos tienen una mayor capacidad de metastatizar y del 30-50 % de los pacientes fallecen antes de los cinco años^{9,25,30}.

Se ha intentado valorar también como factor pronóstico la localización del tumor, pero dado que el mayor porcentaje corresponde a los centrales, los datos evolutivos y pronósticos, totales, en realidad, se refieren a la evolución de este tipo^{8,13}. La evolución de los TC periféricos no es tan conocida, pero, en general, es similar a la de los centrales^{56,57}.

En la mayoría de las series no se indica la relación tamaño/supervivencia y sólo Okike²² especifica que el tamaño no influye en la misma. Para De Caro³⁰ existe un tiempo de duplicación del tumor distinto según se trate de típico y atípico (79,6 meses para el típico y 15 meses para el atípico).

Otro problema que siempre es relaciona con el TC es el síndrome carcinoide (SC) a pesar de que los TC bronquiales no se acompañan frecuentemente del mismo (1,5-2 %), al contrario de los TC digestivos en que su presencia puede llegar al 7 %^{10,58}. El SC se debe a la secreción de niveles altos de serotonina (5 HT): el exceso de 5 HT es excretado por el tumor y oxidado en el hígado y pulmón (en el individuo normal, apenas el 1 % del triptófano (5 HTP) se degrada hacia la vía del 5 HT; el resto se metaboliza por otras vías^{10,20}). Una enzima, la amino-oxidasa, es la responsable de la formación del ácido 5 hidroxindolacético (5OH IAA) que es eliminado por la orina, y su detección en la misma utilizada como diagnóstico de metástasis masivas^{9,18,24,58-60}. Para ello ha de existir una gran masa tumoral que origine niveles altos de esta substancia en la circulación sistémica¹³, y si bien el síndrome suele ocurrir en pacientes que presentan metástasis, lesiones primarias muy voluminosas sin diseminación, también pueden causarlo^{20,58}. Los SC pulmonares suelen causar más trastornos sistémicos que los intestinales^{10,20,24,58}. La diferencia puede estar relacionada, en parte, por las substancias vertidas por el tumor en la circulación sistémica, cortocircuitando las circulaciones hepáticas y pulmonar, y evitando así la posible biotransformación de éstas^{9,20,24}.

En un principio se creyó que la clínica era debida a la producción de 5 TH y, puesto que en la mayo-



ría de los casos ya existen metástasis hepáticas, se pensó que éstas impedían que el hígado neutralizase la 5 HT y que al circular libremente produciría la clínica^{60,61}. Posteriormente, se ha comprobado que en algunos casos no existían metástasis y en otros, por el contrario, existían niveles altos de 5 TH y 5 OH IAA en orina asintomáticos⁵³, cuyo motivo se ha pensado que la 5 HT no sería más que un acompañante o testigo y el síndrome estaría desencadenado, en realidad, por unas enzimas denominadas kalicreínas, las cuales sí se han hallado en abundancia en las células tumorales^{13,20,53,59,62}. El tratamiento del SC está enfocado hacia la extirpación de la mayor cantidad posible de tejido tumoral bien mediante procedimientos quirúrgicos (hepatectomías) por quimioterapia o por drogas que controlen las manifestaciones clínicas⁶²⁻⁶⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Markel SF, MR Abell MA, Haight C MD, French AS. Neoplasms of bronchus commonly designated as adenomas. *Cancer* 1964; 17:590-608.
2. Serrano Muñoz F, Alix Trueba A, Varela de Ugarte A. Tumores broncopulmonares benignos y tumores primitivos de la tráquea. *Arch Bronconeumol* 1980; 16:137-142.
3. Witz JP, Roeslin N, Avalos S, Morand G, Wilhm. Los tumores traqueobronquiales benignos. Experiencia del centro hospitalario Universitario de Estrasburgo. *Arch Bronconeumol* 1980; 16:158-162.
4. Sánchez Lloret J. Clasificación de los tumores broncopulmonares benignos. *Arch Bronconeumol* 1980; 16 (n.º monográfico): 5-7.
5. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963; 1:238-239.
6. Mallinckrodt I, Mack D, Harlacher C. Resultados del tratamiento quirúrgico de los tumores endobronquiales semimalignos. *Münch Med Wochensh* 1980; 4:178-180.
7. Ackermann LV. Surgical pathology. Chapter (G). Fourth edition. St. Louis. The C.V. Mosby Company, 1968.
8. Goldstraw P, Lamb D, McCormack RJM, Walbaum PR. The malignancy of bronchial adenoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 72:309-314.
9. Fishmann AP. Pulmonary diseases and disorders. Chapter 132. New York, Mc Graw-Hill International Book Company.
10. Robbins SL. Tratado de Patología. 3.ª ed. Ed. Interamericana, 1968.
11. Marks C, Marks M. Bronchial adenoma. A clinopathologic study. *Chest* 1977; 71:376-380.
12. De Lima R. Bronchial adenoma. Clinicopathologic study and results of treatment. *Chest* 1980; 77:81-84.
13. Pérez-Espejo GA. Patología de los tumores broncopulmonares poco frecuentes. *Arch Bronconeumol* 1980 (n.º monográfico); 16:8-44.
14. González Aragonés F et al. Adenoma bronquial de glándulas mucosas. *Rev Quir Esp* 1983; 10:99-101.
15. León C, Pérez Montesinos J, Maestre J, Serrano M, Barberá J, Estrada G, Aguilera J, Margarit F. Carcinoma bronquial. A propósito de 6 casos. *Rev Quir Esp* 1974; 1:99-102.
16. De la Fuente Perucho A, De Diego Carmona JA, Cuesta Caselles G, Fariñas J, Corrales Bueno JJ, Vicen Hamelin E. Adenomas bronquiales. *Arch Fac Med Madrid* 1977; 31:49-52.
17. Pastor J, Blasco E, García Zarza A, Padilla J, Tarazona J, Paris F. Los llamados tumores y pseudotumores broncopulmonares benignos. *Arch Bronconeumol* 1980; 16:144-150.
18. Preston Hughes J, Ancalmo N, Leonard GL, Ochsner JL. Carcinoid tumor of the thymus gland. Report of a case. *Thorax* 1975; 30:470-474.
19. Pearson CM, Fitzgerald PJ. Carcinoid tumors. A emphasis of their malignant nature. *Cancer* 1949; 2:1005-1009.
20. Farreras-Rozman. *Medicina Interna*. 8.ª ed. Tomo I, pág. 707. Editorial Marín, SA, Barcelona. Año...
21. Sternberger LA. *Inmunocytochemistry*. Prentice-Hall, New Jersey, Englewood-Cliffs 1974; 104-129.
22. Okike N, Bernatz PE, Spencer Payne W, Woolner LB, Leonard PF. Bronchoplastic procedures in the treatment of carcinoid tumors of the tracheobronchial tree. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76:281-291.
23. Moersch HJ, Mc Donald JR. Bronchial adenoma. *JAMA* 1950; 142:299-304.
24. Salyer DC, Salyer WR, Eggleston JC. Bronchial carcinoid tumors. *Cancer* 1975; 36:1522-1537.
25. Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE. Atypical carcinoid tumors of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64:413-421.
26. Tood TR, Cooper JD, Weissberg D, Delarue NC, Pearson FG. Bronchial carcinoid tumors. Twenty year's experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79:532-536.
27. Scharifker D, Marchevsky A. Oncocytic carcinoid of lung: an ultrastructural analysis. *Cancer* 1981; 47:530-532.
28. Mark EJ, Quay SC, Dickersin GR. Papillary carcinoid tumor of the lung. *Cancer* 1981; 48:316-324.
29. Churg A, Warnock ML. Pulmonary tumorlet. A form of peripheral carcinoid. *Cancer* 1976; 37:1469-1477.
30. De Caro LF, Paladugu R, Benfield JR, Lovisatti L, Pak H, Teplitz R. Typical and atypical carcinoid within the pulmonary APUD tumor spectrum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:528-536.
31. Rodgers-Sullivan RF, Weiland LH, Palumbo PJ, Hepper NGG. Pulmonary tumorlets associated with Cushing's syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:799-806.
32. Soga J, Tazawa K. Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. *Cancer* 1971; 28:990-998.
33. Rosai J, Levine G, Weber WR, Higa E. Carcinoid tumor and oat-cell carcinomas of the thymus. *Pathol Ann* 1976; 11:201-226.
34. Cebilin MS. Melanocytic bronchial carcinoid tumor. *Cancer* 1980; 46:1843-1848.
35. M. De Nicolás Serrahima JL, Pérez Antón JA, Fernández Bermúdez JL, Oteo Lozano M, Toledo González J. Tumores broncopulmonares llamados benignos. *Arch Bronconeumol* 1980; 16:151-154.
36. Weichert RF III. The neural ectodermal origin of the peptide-secreting endocrine glands. A unifying concept for the etiology of multiple endocrine adenomatosis and the inappropriate secretion of peptide hormones by non-endocrine tumors. *Am J Med* 1970; 49:232-241.
37. Azzopardi JG, Freeman E, Poole G. Endocrine and metabolic disorders in bronchial carcinoma. *Brit Med J* 1970; 4:528-529.
38. Abeloff MD, Trump DL, Baylin SB. Ectopic adrenocorticotropic (ACTH) syndrome and small cell carcinoma of the lung. Assessment of clinical implications in patients on combination chemotherapy. *Cancer* 1981; 48:1082-1087.
39. Sorenson GD, Pettengill OS, Brinck Johnson T, Cate CC, Maurer LH. Hormone production by cultures of small-cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1981; 47:1289-1296.
40. Lipsett MD, Odell WD, Rosenberg LF. Humoral syndromes associated with non-endocrine tumors. *Ann Intern Med* 1974; 81:733-756.
41. Shalet SM, Beardwell CG, Mc Farlane IA, Ellison ML, Norman CM, Ress LM, Huges M. Acromegaly due to production of a growth hormone releasing factor by a bronchial carcinoid tumor. *Clin Endocr* 1979; 10:61-67.
42. Gould VE, Benditt RD. Ultrastructural and functional relationships of some human endocrine tumors. *Pathol Ann* 1980; 35:86.
43. Fauvet J, Lemoine JM. Tumeur carcinome bronchique bilaterale. *Rev Franç Malad Respir* 1973; 1:387-390.
44. Hsu JT, Barrett CR. Unilateral hyperlucent lung patent



ductus arteriosus coexisting with bronchial carcinoid. *Chest* 1979; 76:325-327.

45. Grant JL, Naylor RW, Crandell WB. Bronchial adenoma resection with relief of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Chest* 1980; 77:446-449.

46. Chow CW, Sane S, Campbell PE, Carter RF. Malignant carcinoid tumors in children. *Cancer* 1982; 49:802-811.

47. Jensek RJ, Penfield Faber L, Brown CM, Kittle CF. Bronchoplastic and conservative resectional procedures for bronchial adenoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 68:556-565.

48. Hertzog P, Toty L, Constantinescu-Wappler C, Personne C. Carcinoides bronchiques. *Rev Franç Malad Respir* 1973; 1:311-328.

49. Spencer Payne W. Tratamiento de los adenomas bronquiales, carcinoides, carcinoma adenoide o quístico y tumores epidermoides. *Arch Bronconeumol* 1980; 16:163-164.

50. Eschapasse H, Gaillard JH, Megardon L. Adenomes carcinoides. Considérations sur 34 cas opérés. *Rev Franç Malad Respir* 1973; 1:371-376.

51. Castella Escabros A. Tumores traqueobronquiales benignos. *Ann Med Cir* 1967; 47:80-96.

52. Couraud L, Schmitt F, Avril A, Laumonier P. Tumeurs carcinoides des bronches. Bilan recapitulatif a propos de 34 observations. *Rev Franç Malad Respir* 1973; 1:343-348.

53. Jatlow P, Rice J. Bronchial adenoma with hiperserotoninemia, biventricular valvular lesions and osteoblastic metastasis. *Am J Clin Pathol* 1964; 42:285-294.

54. Shames JM, Dhurandhar NR, Blackard WG. Insulin-secreting bronchial carcinoid tumor with widespread metastasis. *Am J Med* 1968; 44:632-637.

55. Godwin JD II, Brown CC. Comparative epidemiology of carcinoid and oat-cell tumors of the lung. *Cancer* 1977; 40:1671-1673.

56. Miller MA, Mark GJ, Kanarek D. Multiple peripheral pulmonary carcinoids and tumorlets of carcinoid type, with restrictive and obstructive lung disease. *Am J Med* 1978; 65:373-378.

57. Bonikos DS, Bensch KG, Jamplis RV. Peripheral pulmonary carcinoid tumors. *Cancer* 1976; 37:1977-1998.

58. Ricci C, Patrassi N, Massa R, Mined C, Benedetti-Valentini F Jr. Carcinoid syndrome in bronchial adenoma. *Am J Surg* 1973; 126:671-677.

59. Sandler M, Scheuer PJ, Watt PJ. 5-hydroxytryptophan-secreting bronchial carcinoid tumour. *Lancet* 1961; 2:1067-1069.

60. Morere P, Stain JP, Nouvet G et al (Hubert J, Herzog P, Toty L, Personne C). Etude de la serotoninémie dans les tumeurs carcinoides bronchiques. *Rev Franç Malad Respir* 1973; 1:335-342.

61. Oates JA, Melmon K, Sjoerdsma A, Gillespie L. Release of kinin peptide in the carcinoid syndrome. *Lancet* 1964; 1:514-517.

62. Coll Colomé F, Galofré M, Tarrida L, Reverter L. Carcinoides bronquial y síndrome del carcinoides. Nota clínica. *Med Clin* 1971; 56:365-371.

63. Brune J, Saubier E, Colobert L, Guidollet J, Berger M, Loire R, Galy P. Carcinoidose par métastases hépatiques d'une tumeur bronchique opérée brois and auparavant. Traitement chirurgical des métastases hépatiques. Etude de la fixation et de l'élimination du DL-5-hydroxytryptophane marqué au carbone-14. *Rev Franç Malad Respir* 1973; 1:377-386.

64. Natale RB, Yagoda A, Brown A, Singer C, Stover D, Bajorunas D. Combined pneumocystis carinii and nocardia asteroides pneumonitis in a patient with and ACTH* producing carcinoid. *Cancer* 1981; 47:2933-2935.